

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Monural, 2 g, granulaty do sporządzania roztworu doustnego

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 saszетка zawiera 2 g fosfomycyny (*Fosfomycinum*) w postaci 3,754 g fosfomycyny z trometamolem (*Fosfomycinum trometamolum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sacharoza; 1 saszетка zawiera 2,1 g sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulaty do sporządzania roztworu doustnego.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

- Ostre niepowikłane bakteryjne zapalenie pęcherza moczowego.
- Obfity bezobjawowy bakteriomocz.
- Zapobieganie zakażeniom dróg moczowych związanym z zabiegami chirurgicznymi i przezcewkowymi zabiegami diagnostycznymi.

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

##### *Dawkowanie*

*Dzieci w wieku powyżej 5 lat*

1 saszетка w dawce jednorazowej.

W zakażeniach pęcherza moczowego u dzieci obłożnie chorych oraz w zakażeniach nawracających lub wywołanych przez *Pseudomonas spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.* indolo-dodatni zaleca się po 24 godzinach podanie drugiej dawki leku. Zazwyczaj objawy zakażenia ustępują na 2. lub 3. dzień od rozpoczęcia leczenia.

W zapobieganiu zakażeniom związanym z zabiegami na drogach moczowych zaleca się dwie dawki (po 1 saszetce). Pierwszą dawkę należy podać 3 godziny przed zabiegiem, a drugą 24 godziny po zabiegu.

##### *Sposób podawania*

Produkt leczniczy Monural podaje się doustnie, 2-3 godziny po posiłku, najlepiej przed snem i po opróżnieniu pęcherza moczowego. Zawartość saszетки należy dokładnie rozpuścić w 50-75 ml wody i wypić bezpośrednio po sporządzeniu roztworu.

#### 4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produktu leczniczego Monural nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min) ani u pacjentów poddawanych zabiegom hemodializy.

#### 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Podczas stosowania fosfomycyny mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, w tym reakcja anafilaktyczna i wstrząs anafilaktyczny, mogące zagrażać życiu (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta wystąpi taka reakcja, konieczne jest zastosowanie odpowiedniego leczenia, a fosfomycyny nie należy nigdy podawać ponownie.
- W następstwie stosowania prawie każdej z substancji przeciwbakteryjnych, w tym fosfomycyny z trometamolem, notowano występowanie związanej z antybiotykoterapią biegunki, która może przebiegać od lekkiej biegunki do zakończonego zgonem zapalenia jelita grubego.
- Biegunka, szczególnie ciężka, uporczywa i (lub) krwawa, występująca podczas lub po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Monural (w tym kilka tygodni po leczeniu) może być objawem choroby związanej z *Clostridium difficile* (CDAD, ang. Clostridium difficile-associated diarrhoea). W związku z tym istotne jest uwzględnienie tego rozpoznania u pacjentów, u których podczas lub po leczeniu produktem Monural wystąpi ciężka biegunka. W razie podejrzenia lub potwierdzenia CDAD należy niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8). W takiej sytuacji przeciwwskazane są leki hamujące perystaltykę jelit.
- Niewydolność nerek: stężenie fosfomycyny w moczu pozostaje skuteczne przez 48 godzin po podaniu zwykle stosowanej dawki, jeśli klirens kreatyniny przekracza 10 ml/min.
- Monural zawiera 2,1g sacharozy. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

#### 4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wykazano, że jednoczesne stosowanie fosfomycyny i metoklopramidu powoduje zmniejszenie stężenia fosfomycyny w surowicy oraz moczu. Inne leki, które przyspieszają motorykę jelit, mogą mieć podobne działanie.

Pokarm może opóźnić wchłanianie substancji czynnej produktu leczniczego Monural, prowadząc do nieznacznego zmniejszenia maksymalnego stężenia fosfomycyny w osoczu krwi oraz w moczu; w związku z tym zaleca się przyjmować produkt leczniczy na czczo lub 2-3 godziny po posiłku.

Szczególne problemy związane ze zmianami wartości INR (międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, ang. International Normalized Ratio).

U pacjentów poddawanych antybiotykoterapii opisywano wiele przypadków zwiększonej aktywności antagonistów witaminy K. Czynniki ryzyka obejmują ciężkie zakażenie lub zapalenie, wiek i zły ogólny stan zdrowia. W tych okolicznościach trudno ustalić, czy zmiana wartości wskaźnika INR wywołana została chorobą zakaźną czy jej leczeniem.

Niektóre grupy antybiotyków częściej jednak niż inne powodują zmiany wartości wskaźnika INR i są to w szczególności: fluorochinolony, makrolidy, cykliny, ko-trymoksazol i niektóre cefalosporyny.

#### Dzieci

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

#### 4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża

Obecnie uważa się, że antybiotykoterapia polegająca na podaniu jednorazowej dawki nie jest właściwa w leczeniu zakażeń dróg moczowych u kobiet w ciąży.

W przypadku fosfomycyny z trometamolem wyniki badań na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na reprodukcję. Dostępnych jest wiele danych dotyczących skuteczności fosfomycyny stosowanej w okresie ciąży. Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży i nie wskazują one, aby fosfomycyna wywoływała wady rozwojowe lub wykazywała jakiegokolwiek inny szkodliwy wpływ na zdrowie płodu lub noworodka.

Podczas ciąży Monural należy stosować tylko w przypadku zdecydowanej konieczności i zawsze pod ścisłą kontrolą lekarską.

##### Karmienie piersią

Fosfomycyna po pojedynczym wstrzyknięciu przenika do mleka kobiecego w niewielkiej ilości. Z tego względu w okresie karmienia piersią można zastosować jednorazową doustną dawkę fosfomycyny.

W okresie karmienia piersią Monural należy stosować tylko w przypadku zdecydowanej konieczności i zawsze pod ścisłą kontrolą lekarską.

##### Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność. Brak dostępnych danych u ludzi.

#### 4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań mających na celu ocenę wpływu produktu leczniczego Monural na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Jednak należy poinformować pacjenta, że w czasie przyjmowania tego produktu leczniczego notowano występowanie zawrotów głowy, co może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8. Działania niepożądane

Najczęstsze reakcje niepożądane po podaniu pojedynczej dawki fosfomycyny z trometamolem dotyczą przewodu pokarmowego, głównie występowania biegunki. Zdarzenia te są zwykle ograniczone czasowo i ustępują samoistnie. W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane, odnotowane po zastosowaniu produktu leczniczego Monural podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane uszeregowano wg następujących częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $\leq 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane			
	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie sromu i pochwy			

Zaburzenia układu immunologicznego				reakcje anafilaktyczne w tym wstrząs anafilaktyczny, reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy	parestezje		
Zaburzenia serca			tachykardia	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				astma
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności, dyspepsja	wymioty, ból brzucha		zapalenie jelit związane ze stosowaniem antybiotyku (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, pokrzywka, świąd		obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania		zmęczenie		
Zaburzenia naczyniowe				niedociśnienie

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,  
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel. + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309,  
e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

#### **4.9 Przedawkowanie**

Doświadczenia z przedawkowaniem przyjętej doustnie fosfomicyny są ograniczone.

Po przedawkowaniu produktu leczniczego Monural obserwowano u pacjentów: uszkodzenie narządu przedsionkowego, zaburzenia słuchu, metaliczny posmak w ustach i ogólne zaburzenia odczuwania smaku. Po pozajelitowym podaniu fosfomicyny opisywano przypadki wystąpienia hipotonii, senności, zaburzeń elektrolitowych, małopłytkowości i hipoprotrombinemii.

W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i wspomagające czynności życiowe. Należy zwiększyć wydalanie leku z moczem, nawadniając organizm.

## **5. WŁAŚCWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego.  
Kod ATC: J01X X01

Monural zawiera [mono(2-ammonium-2-hydroksmetylo-1,3-propandiol)(2R-cis)-(3-metyloksyranilo)fosfonian] fosfomycyny, antybiotyk o szerokim spektrum działania, będący pochodną kwasu fosfonowego i stosowany w leczeniu zakażeń dróg moczowych. Wpływa on na pierwszy etap biosyntezy ściany komórek bakterii. Będąc analogiem fosfoenolpirogrotonianu, blokuje nieodwracalnie aktywność transferazy fosfoenolpirogrotonowej uniemożliwiając kondensację urydynodifosforanu-N-acetyloglukozaminy z p-enolpirogrotonianem, jeden z pierwszych etapów biosyntezy ściany komórki bakteryjnej. Może też osłabiać adhezję bakterii do błony śluzowej pęcherza moczowego, będącą czynnikiem sprzyjającym nawrotom zakażeń.

Mechanizm działania fosfomycyny wyjaśnia brak oporności krzyżowej z innymi antybiotykami oraz działanie synergiczne z innymi grupami antybiotyków, np. antybiotykami beta-laktamowymi.

Fosfomycyna z trometamolem działa na następujące bakterie Gram-ujemne, izolowane najczęściej w zakażeniach układu moczowego: *E. coli*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*

Zjawisko oporności *in vitro* występuje w wyniku mutacji genów chromosomowych *glpT* i *uhp*, które regulują odpowiednio transport L-alfa-glicerofosforanu i heksozofosforanu.

#### Wartości graniczne

Ustalone przez EUCAST wartości graniczne MIC dla fosfomycyny stosowanej doustnie oddzielające szczepy wrażliwe (S) od opornych (R) są następujące:

- *Enterobacteriaceae* S ≤ 32 µg/ml, R > 32 µg/ml,
- dla innych gatunków wartości graniczne MIC nie zostały ustalone.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Fosfomycyna z trometamolem bardzo szybko wchłania się z przewodu pokarmowego zarówno u dorosłych, jak u dzieci. Trometamol nie zaburza farmakokinetyki fosfomycyny, natomiast zapewnia jej bardzo dobrą rozpuszczalność w wodzie, co wpływa korzystnie na biodostępność całkowitą wynoszącą około 50%. Pokarm może przedłużyć proces wchłaniania oraz nieznacznie zmniejszyć maksymalne stężenie fosfomycyny we krwi i w moczu, które jednak nadal pozostaje w zakresie wartości terapeutycznych.

### Dystrybucja

Fosfomycyna przenika do nerek, ściany pęcherza moczowego, gruczołu krokowego i pęcherzyków nasiennych. Po 24-48 godzinach od podania doustnego, w moczu utrzymuje się stężenie fosfomycyny przewyższające minimalne stężenie hamujące (MIC).

Fosfomycyna nie wiąże się z białkami osocza i nie przenika przez barierę krew-łożysko.

### Wydalenie

Fosfomycyna jest wydalana głównie w postaci niezmienionej z moczem, poprzez przesączanie kłębuszkowe (40-50% dawki wykrywane jest w moczu) a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 4 godziny. W mniejszym stopniu jest też wydalana z kałem (18-28% dawki).

Dwukrotne wystąpienie stężenia maksymalnego w surowicy po 6 i 10 godzinach od podania wskazuje, że fosfomycyna podlega krążeniu wątrobowo-jelitowemu.

Na parametry farmakokinetyczne fosfomycyny nie wpływa wiek ani ciąża. U pacjentów z niewydolnością nerek lek kumuluje się; ustalono zależności liniowe pomiędzy parametrami farmakokinetycznymi fosfomycyny a wartościami przesączania kłębuszkowego.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania genotoksyczności wykazały, że fosfomycyna nie ma działania mutagennego. Badania toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa nie wykazały działania teratogennego ani

objawów toksyczności w okresie okołoporodowym i pourodzeniowym. Nie stwierdzono też niepożądanego wpływu na płodność. Jednakże ze względu na to, że badania prowadzone na zwierzętach nie zawsze są miarodajne dla wnioskowania o bezpieczeństwie u ludzi, należy zachować ostrożność podczas stosowania fosfomicyny w okresie ciąży i laktacji.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

Aromat mandarynkowy  
Aromat pomarańczowy  
Sacharyna  
Sacharoza

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3. Okres ważności**

3 lata - pod warunkiem prawidłowego przechowywania w oryginalnym, nieuszkodzonym opakowaniu. Roztwór otrzymany po rozpuszczeniu granulatu w wodzie jest nietrwały (należy go użyć bezpośrednio po sporządzeniu).

### **6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

### **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Jedna saszetka z folii papier/PE/Aluminium/PE, zawierająca 6 g granulatu, w tekturowym pudełku.

### **6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.  
Instrukcję dotyczącą przygotowania produktu leczniczego do stosowania zamieszczono w punkcie 4.2.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

ZAMBON S.p.A.  
Via Lillo del Duca, 10  
20091 Bresso (MI), Włochy

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr R/6992

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.02.1997 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.03.2012 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**